16

15

IV

DE L'INFLUENCE DU CURARE SUR LA QUANTITÉ DE LA LYMPHE ET L'ÉMIGRATION DES GLOBULES BLANCS DU SANG

Par **Jean TARCHANOFF.**

(Travail du laboratoire d'histologie du Collége de France.)

Expériences de Drozdoff. Destruction des globules blancs par le curare. — Issue de la lymphe et des globules blancs hors du système circulatoire pendant la curarisation. — Leur rentrée dans le sang après cessation de la paralysie. — Causes de ces phénomènes. — Concordance de ces résultats avec ceux de Lesser, Genersich, etc. — Application des faits découverts à la théorie de Cohnheim sur l'inflammation.

Ce travail a été fait à l'instigation de M. Ranvier, dans le but de vérifier les expériences intéressantes de Drozdoff, faites dans le laboratoire du professeur Setschenow, en 1870-1871.

Comme les résultats de ces observations n'ont été publiés que dans un journal russe[1] et ne sont connus ni en France ni en Allemagne (autant que je le sache), j'exposerai d'abord les résultats les plus importants auxquels est arrivé Drozdoff.

En examinant l'influence du curare sur le sang des grenouilles, cet auteur a constaté l'action destructive de cet agent sur les globules blancs du sang, hors de l'organisme aussi bien que dans le corps de l'animal.

Pour étudier cette action en dehors de l'organisme, il prenait du sang de grenouille, le laissait se coaguler et faisait une préparation microscopique du sérum dans lequel se trouvaient des globules blancs. Il déposait alors au bord de la

[1] *De l'action du curare sur les globules blancs du sang.* (*Journal de la médecine militaire,* 1872, janvier.)

lamelle à recouvrir quelques gouttes d'une solution saturée de curare dans du sérum d'un mammifère. Au bout d'une demi-heure ou d'une heure, tous les globules blancs, après une série de transformations, disparaissaient complétement et ne laissaient à leur place qu'une masse granuleuse très-fine.

Pour observer l'action destructive du curare sur les globules blancs du sang en circulation sur l'animal vivant, il injectait dans le sac lymphatique du dos de la grenouille une dose de curare de 0,0027 grammes dissous dans l'eau. Après la paralysie complète de l'animal, il le mettait sur une assiette avec un peu d'eau et le transportait dans un endroit frais pendant tout le temps de l'immobilité, qui durait quelques jours. Chaque jour l'eau dans laquelle était mis l'animal était renouvelée, et dans ces conditions, il se réveillait vers le troisième ou le quatrième jour de son empoisonnement.

L'analyse microscopique du sang pris ou dans l'artère temporale, ou directement dans le cœur, pendant les premières heures de l'empoisonnement, ne montrait aucune altération des globules blancs du sang. Le lendemain, la plupart des globules étaient privés de mouvements amiboïdes, ils étaient ronds et très-granuleux. A la fin du second jour et jusqu'au réveil de l'animal, les globules blancs manquaient complétement dans les portions du sang prises pour l'analyse, et à leur place existaient seulement quelquefois de petits amas de grains sans aucune forme déterminée. Lors du retour des mouvements réflexes, les globules blancs apparaissaient de nouveau dans le sang sous la forme de globules jeunes, différant des globules blancs ordinaires par leur moindre dimension et leur transparence plus prononcée.

Tous ces phénomènes s'observaient aussi dans le sang examiné directement dans les vaisseaux pendant la circulation. C'est ainsi que dans le sang des vaisseaux du mésentère ou de la membrane interdigitale, Drozdoff ne trouvait plus de globules blancs deux ou trois jours après l'empoisonnement; ils reparaissaient seulement au moment du réveil de l'animal. Ainsi, par l'effet de la curarisation, on peut obtenir, d'après Drozdoff, des animaux tout à fait vivants, mais privés de globules blancs.

Chacun comprend le grand intérêt que peut présenter un animal privé de globules blancs pour l'étude physiologique de la genèse de ces éléments, ainsi que pour l'étude du processus inflammatoire, où l'émigration des globules blancs jouerait, d'après la manière de voir actuelle, un rôle si important. C'est précisément pour cela que j'ai voulu vérifier les faits annoncés par Drozdoff.

Destruction des globules blancs par le curare hors de l'organisme.

Je dois prévenir d'abord que les résultats de mes recherches diffèrent complétement de ceux de Drozdoff.

Avant tout, j'ai commencé par étudier de nouveau l'action du curare sur les globules blancs du sang, hors de l'organisme.

Dans ce but, j'ai suivi le procédé de Drozdoff en y introduisant quelques modifications qui me paraissaient indispensables ; ainsi, pour étudier dans les meilleures conditions possibles les globules blancs en suspension dans le sérum, je me suis servi de la chambre humide de Ranvier. Dans cette chambre, les globules blancs de la grenouille peuvent conserver pendant 8 ou 10 jours leurs mouvements amiboïdes. J'ai fait usage d'une solution de curare dans du sérum de grenouille et non dans du sérum de mammifères; car, d'après mes observations, le sérum du lapin a une action destructive sur les globules blancs de la grenouille.

En examinant au microscope, dans la chambre humide, un mélange de globules blancs de grenouille et de sérum frais du même animal additionné de curare, j'ai pu observer les faits suivants : Pendant les 3 ou 4 premières heures de l'action du curare, on remarque une modification des mouvements amiboïdes des globules blancs. Au lieu de pousser des prolongements minces et branchus, comme à l'ordinaire, ils envoient de tous côtés des bourgeons arrondis, souvent en forme de gouttes transparentes, puis la plupart d'entre eux deviennent immobiles, sphériques, grossièrement granuleux avec un ou deux noyaux.

Ils restent dans cet état presque toute la journée, et le lendemain ou le troisième jour ils disparaissent complétement en laissant une masse granuleuse dans l'intérieur de laquelle

se montrent de nombreuses bactéries. Pendant ce temps, les globules rouges n'ont subi qu'une modification très-peu prononcée, si ce n'est que leurs noyaux sont devenus plus visibles qu'à l'ordinaire.

Ce phénomène de la destruction complète des globules blancs ne se produit pas avec toutes les espèces de curare. Des quatre échantillons de curare que M. Claude Bernard a eu la bonté de me donner, il y en avait seulement deux qui produisaient cet effet, et de ces deux, l'un était beaucoup plus actif que l'autre. Je ne sais à quoi attribuer cette propriété destructive du curare, s'exerçant exclusivement sur les globules blancs du sang. Est-ce l'effet d'un produit particulier de quelques espèces de curare, ou bien cette difference tient-elle seulement à la réaction alcaline de ce corps, qui peut être plus prononcée dans une espèce que dans l'autre? J'ai dû bientôt abandonner cette dernière idée, parce qu'en comparant le degré de l'alcalinité du sérum du sang avec celui des solutions de curare que j'employais, j'ai vu que le sang normal était toujours le plus alcalin. Ainsi il faut bien admettre qu'il y a dans quelques espèces de curare un corps qui, par son action spéciale, peut détruire les globules blancs.

On voit que mes observations diffèrent de celles de Drozdoff en ce que l'action destructive du curare s'y est manifestée plus lentement. Cette différence s'explique parce que, dans mes expériences, les globules blancs, placés dans de meilleures conditions, ont pu résister plus longtemps à l'action destructive du poison. Mais cependant je dois faire une réserve : il peut se faire, en effet, que le curare dont Drozdoff s'est servi soit plus actif que ceux avec lesquels j'ai fait mes expériences ; en outre, ces expériences ont été faites sur le sang de la *Rana esculenta,* qui seule était à ma disposition, tandis que Drozdoff, autant que je me le rappelle, a fait ses observations exclusivement sur des sujets jeunes de *Rana temporaria*. Peut-être cette circonstance a-t-elle eu une influence sur la différence de nos résultats.

Avant de passer à d'autres expériences, je ferai remarquer ici les degrés variés de résistance qu'ont montrés les globules blancs à l'action destructive du curare. A côté d'amas de globules blancs immobiles, complétement tués par ce

poison, j'ai trouvé très-souvent des globules en pleine vie, même le lendemain de l'empoisonnement, et quelquefois j'ai eu l'occasion de voir, dans le champ du microscope plein des débris granuleux des globules blancs, quelques-uns de ces éléments dans un état tout à fait normal. De sorte qu'il n'y a pas de preuve à mon avis plus éloquente pour la démonstration de la nature variée des globules blancs, que les expériences dont je viens de parler.

Issue de la lymphe et émigration des globules blancs hors du système circulatoire pendant la curarisation.

Après avoir vérifié l'action destructive du curare sur les globules blancs hors de l'organisme animal, j'ai voulu voir s'il a la même action sur les globules blancs qui circulent dans les systèmes vasculaire et lymphatique. A cet effet, j'ai introduit dans le sac lymphatique du dos de la grenouille des doses de curare dont j'avais constaté auparavant les propriétés destructives. J'ai commencé par 1 milligramme pour arriver à 1 centigramme de cette substance, réduite en petits morceaux, ou en solution dans l'eau.

Les animaux étaient bien vite paralysés et restaient immobiles pendant 3, 4, 5 jours dans une chambre fraîche (8° à 12° centigrades). Au bout de ce temps ils revenaient peu à peu à leur état normal. J'ai suivi attentivement et pas à pas toutes les altérations en nombre et en qualité des globules blancs du sang de ces grenouilles pendant tout le temps de leur paralysie, ainsi qu'au moment du retour des mouvements ; c'est après une étude minutieuse et patiente que je me suis convaincu que les faits de Drozdoff ne peuvent pas être reproduits complétement, et que l'interprétation qu'il en donne est complétement inexacte.

En examinant le sang de l'animal hors de l'organisme ou dans les vaisseaux sanguins pendant toute la période de la paralysie, je n'ai jamais pu constater une disparition complète des globules blancs. Cependantant j'ai pu observer parfaitement le fait suivant : le sang des grenouilles curarisées *est toujours plus pauvre en globules blancs que celui des grenouilles normales.*

Pour être plus certain de ce fait, j'entrepris la numération des globules du sang des grenouilles par la méthode de Malassez [1]. Mais avant de commencer, il importait de fixer la méthode que je devais suivre pour me procurer la goutte de sang destinée à l'analyse.

On sait que sous la peau de la grenouille il y a des cavités lymphatiques qui contiennent toujours une certaine quantité de lymphe. Si l'on fait une incision de la peau pour avoir le sang d'une artère périphérique, il s'y mêle une quantité plus ou moins grande de lymphe, et alors le sang n'est pas pur.

Le procédé qui m'a paru le meilleur et qui m'a donné des résultats constants est le suivant : je mets à nu le cœur de la grenouille, je place une ligature sur le bulbe de l'aorte, et après un nombre déterminé de battements, quand le cœur me paraît assez gonflé, je fais avec le même fil une ligature en masse de tous les vaisseaux ; d'un coup de ciseau j'enlève le cœur, je le dépose sur un verre de montre, j'y fais une incision et je prends le sang pur avec le mélangeur. Dans toutes mes expériences j'ai toujours eu soin que la ligature en masse sur tous les vaisseaux du cœur fût faite après le même nombre de battements à partir de la ligature du bulbe aortique. J'ai fait cela pour éviter une cause d'erreur. Sous l'influence des contractions d'un cœur dont les vaisseaux sont liés, le sérum du sang peut suinter à travers les parois de cet organe, et dès lors le sang éprouve un certain degré de concentration.

Voici les chiffres que j'ai obtenus chez les grenouilles normales et curarisées.

Nombre des globules blancs et rouges par millimètre cube.

	Grenouilles curarisées.	Grenouilles normales.
1re expérience.		
Au troisième jour de l'empoisonnement,		
Globules rouges	345349	213046
Globules blancs	1220	9832

[1] *De la numération des globules rouges du sang*, par L. Malassez. (*Archives de physiologie*, p. 31, 1874, Paris.)

2e expérience.

Au troisième jour de l'empoisonnement.

Globules rouges	373845	195411
Globules blancs	6145	9217

3e expérience.

Globules rouges	380990	195411
Globules blancs	5530	18061

4e expérience.

Globules rouges	347578	160740
Globules blancs	6759	10376

5e expérience.

Globules rouges	514436	200375
Globules blancs	6759	10412

Ces chiffres suffisent parfaitement pour tirer la conclusion suivante : la curarisation amène au bout de quelques jours *une augmentation énorme du nombre des globules rouges et une diminution considérable du nombre des globules blancs.* Ce phénomène ne dure que pendant la période de la paralysie de l'animal, et il disparaît, comme le démontrent les chiffres suivants, avec le retour des mouvements.

Sang de grenouilles réveillées après 4 ou 5 jours de paralysie et examiné deux jours après le réveil.

	1re expér.	2e expér.	3e expér.
Globules rouges	201556	187358	193408
Globules blancs	10446	9756	9557

Ces chiffres correspondent tout à fait à ceux qui ont été donnés un peu plus haut pour le sang des grenouilles normales.

A quoi donc attribuer ces deux phénomènes qui se passent dans le sang des grenouilles curarisées ? Est-ce l'effet d'une transformation plus vive des globules blancs en globules rouges ? Est-ce le résultat d'une concentration du sang provoquée par une transsudation plus forte du plasma sanguin avec émigration des globules blancs hors des vaisseaux ? Ou enfin l'appauvrissement du sang en globules blancs n'est-il que la suite de l'action destructive du curare sur ses globules?

La première hypothèse ne peut guère être admise dans l'état actuel de la science. On doit donc penser à une transsudation du plasma sanguin avec émigration des globules

blancs hors des vaisseaux ou à une destruction de ces derniers par le curare. La première de ces deux manières de voir peut être facilement établie.

En effet, examinant attentivement les cavités lymphatiques des grenouilles curarisées pendant 2, 3 ou 4 jours jusqu'au réveil de l'animal, on les trouve complétement remplies de lymphe. C'est le sac lymphatique sublingual qui présente les phénomènes les plus démonstratifs. Ainsi, en soulevant l'animal par les extrémités inférieures de manière à lui tenir

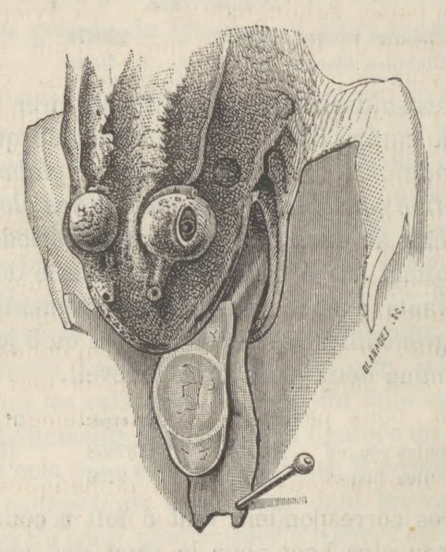


Fig. 1. - Grenouille verte. Sac lympathique sublingual rempli de lymphe.

la tête en bas et en lui tirant doucement la langue au dehors, on remarque sur la face inférieure de cet organe (considéré dans sa position normale) un sac très-volumineux rempli de lymphe et formant comme une grosse boule accolée à la face inférieure de la langue (*fig*. 1). En levant le bout de la langue au moyen d'une pince et en portant l'animal dans une position horizontale, on voit quelquefois disparaître complétement cette boule. Pour disparaître ainsi du sac sablingual, la lymphe a dû s'écouler dans une cavité plus profonde.

Je fûs curieux d'étudier l'anatomie de ce sac à l'aide d'injections de bleu de Prusse. L'injection poussée dans le sac lymphatique sublingual à la place où se forme la boule

pénètre d'abord dans une cavité qui se trouve sur le plancher de la bouche, puis entoure tout le faisceau tracheo-œsophagien jusqu'à la hauteur du plexus brachial,et revient en avant et en haut remplir la cavité lymphatique qui se trouve à la base du crâne, au-dessus de la membrane qui forme la paroi supérieure de la cavité bucco-pharyngienne. La masse injectée ne gagne jamais la cavité abdominale, ce qui démontre ainsi que ce sac lymphatique est parfaitement limité.

D'après cette description, on doit s'attendre à obtenir une injection de la partie sublinguale de ce sac lymphatique en poussant lentement du liquide au moyen d'une seringue de Pravaz, au-dessus de cette paroi membraneuse, dans le sac lymphatique sous-crânien. En effet, on produit ainsi la même boule pleine de liquide sous la langue de la grenouille.

Cette description, quelque incomplète qu'elle soit, suffit pour nous donner la clef du phénomène que nous étudions. On comprend maintenant comment la boule sublinguale peut disparaître ou apparaître suivant la position donnée à la grenouille. Cependant il y a des cas où cette boule sublinguale ne disparaît plus, quelle que soit la position donnée au corps de l'animal et à sa langue. Dans ces cas-là tout le sac lymphatique dont nous parlons est complétement gorgé de lymphe.

Je viens de dire que tous les sacs lymphatiques sont remplis de liquide. Un seul d'entre eux fait exception à cette règle. C'est le sac situé sous la peau du dos.

L'étude de la lymphe, que je prenais ordinairement dans le sac sublingual, à cause de sa pureté et de l'absence complète de sang, a démontré sa richesse en globules blancs et sa coagulabilité très-prononcées. Quand on a incisé le sac lymphatique sublingual et que l'on a recueilli la lymphe dans un verre de montre, il s'y forme très-rapidement un caillot qui englobe dans un réseau fibrineux très-fin presque toute la masse des globules blancs qui étaient suspendus dans le liquide.

Je ferai remarquer ici en passant que le sac lymphatique sublingual de la grenouille rempli de lymphe est un objet très-convenable pour démontrer que les parois vasculaires ralentissent la coagulation des liquides de l'organisme animal.

Je rappelerai l'expérience si instructive de Brücke sur le cœur de la grenouille ou de la tortue tout à fait séparé de l'organisme et contenant du sang qui ne se coagule pas pendant quelques jours, grâce à l'influence des parois sur le sang. Si au lieu d'un cœur on prend le sac lymphatique sublingual de la grenouille curarisée, plein de lymphe, et si, après y avoir mis une ligature à la racine de la langue, on le sépare du reste du corps et qu'on le suspende dans une chambre dont la température est de 8° ou 10° centigrades, on remarque que dans ces conditions la lymphe ne se coagule pas pendant deux ou trois jours ; mais il suffit d'ouvrir le sac lymphatique pour que la lymphe se coagule presque immédiatement. On voit que cette expérience est beaucoup plus démonstrative que celle faite sur le cœur, puisque dans ce cas il n'y a qu'une très-mince membrane qui sépare le liquide coagulable de l'air extérieur.

La lymphe accumulée dans la cavité abdominale, ainsi que celle qui se trouve sous la peau du ventre, m'ont montré à l'examen des propriétés tout à fait identiques à celles que je viens d'indiquer pour la lymphe du sac sublingual.

Ainsi la curarisation de l'animal provoque l'accumulation, dans les principales cavités lymphatiques, d'une lymphe riche en globules blancs ; et l'on peut utiliser l'action du curare dans le but de recueillir des quantités assez considérables de lymphe soit pour en faire une analyse microscopique, soit pour s'en servir comme de liquide indifférent dans l'étude des tissus à l'état frais[1].

Cette accumulation de la lymphe dans les sacs lymphatiques est un phénomène passager ; lors du retour des mouvements, ces sacs se vident peu à peu, et à la fin du premier ou du second jour tout est revenu à l'état normal.

Les phénomènes qui se passent dans le système lympha-

[1] En parcourant la littérature de notre question, j'ai trouvé que Bidder, *Beobachtungen an curarisirten Fröschen* (*Arch. für Anatomie u. Physiol.*, V, 1868, p. 596), en observant sur les grenouilles l'effet de la curarisation pendant quelques jours, a aussi remarqué une accumulation de liquide dans les cavités lymphatiques et dans celle de l'abdomen. Il attribuait cette accumulation de liquide à l'inactivité des cœurs lymphatiques. Mais ce fait si curieux n'a pas assez fixé son attention, et il n'en a pas fait une étude approfondie.

tique des grenouilles curarisées nous expliquent les modifications éprouvées par le sang de ces grenouilles, modifications que nous avons étudiées plus haut. En effet, d'un côté nous avons une augmentation de globules rouges et une diminution bien prononcée de globules blancs dans le sang, de l'autre une augmentation énorme de lymphe et une grande richesse de cette dernière en globules blancs. Il en résulte que le premier phénomène n'est que la suite nécessaire de la *transsudation* du plasma sanguin et de *l'émigration* des globules blancs dans les espaces lymphatiques. Il est évident que l'interprétation de Drozdoff n'est plus admissible, puisque, chez les grenouilles curarisées, les globules n'ont fait que quitter les vaisseaux sanguins pour se réfugier dans les espaces lymphatiques, où ils présentent pendant toute la période de la curarisation des mouvements amiboïdes très-vifs. Dans le cas où les globules blancs ont complétement disparu du sang, il faut admettre que l'émigration de ces globules a été poussée jusqu'au dernier degré, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'il n'en soit plus resté un seul dans le système sanguin. On comprendra facilement ainsi la rapidité avec laquelle reparaissent les globules blancs dans le système sanguin, après le réveil de l'animal ; elle s'explique tout naturellement par la rentrée de la lymphe dans les vaisseaux sanguins.

A l'appui de mon opinion sur la disparition des globules blancs du sang, vient encore le fait qui a été déjà signalé par Drozdoff et qu'il ne pouvait pas s'expliquer. C'est que de fortes doses de curare ne provoquent jamais la disparition complète des globules blancs du sang, alors qu'avec de faibles doses on obtient ce résultat. Si vraiment le curare provoquait ce phénomène seulement par son action destructive sur les globules blancs, plus il y en aurait dans le sang, plus la destruction devrait être complète. Tandis que si le curare agit seulement en favorisant l'émigration et la transsudation du plasma, le fait est très-facile à comprendre ; les fortes doses de curare paralysent la force motrice du cœur, et, par suite, diminuent la transsudation et l'émigration, qui se font toujours mieux sous l'action d'une pression sanguine bien déterminée.

Examinons maintenant de plus près le mécanisme de la transsudation du plasma sanguin, de l'émigration des globules

blancs dans les cavités lymphatiques de la grenouille, et de la rentrée de ces éléments dans le système sanguin après le réveil de l'animal.

D'après Cornil et Ranvier[1], le curare provoque d'abord une contraction, puis une dilatation des petites artères, après quoi la circulation capillaire présente une régularité tout à fait exceptionnelle. Kölliker[2], Pflüger, Bidder[3], ont aussi remarqué une dilatation des petites artères et des capillaires de la membrane interdigitale chez la grenouille, à la suite de l'administration de fortes doses de curare. Par suite de cette altération de la circulation, il doit y avoir une augmentation de la pression sanguine dans les capillaires et les petites artères, et comme conséquence de ces phénomènes, une transsudation exagérée du plasma sanguin hors des vaisseaux. C'est en se fondant sur ces faits que Ranvier s'attendait à observer une accumulation de lymphe dans les sacs lymphatiques. Les faits que je viens d'exposer ont parfaitement répondu à cette attente.

Ayant vérifié ces observations, j'ai entrepris l'étude des phénomènes circulatoires qui se passent dans la langue et dans le mésentère des grenouilles pendant les deuxième, troisième et quatrième jours de leur curarisation et j'ai constaté que :

1° La circulation est beaucoup plus régulière, quoique plus lente, dans tout le système des capillaires et des petits vaisseaux.

2° Le sang est plus concentré, les globules rouges sont excessivement nombreux et forment des couches épaisses.

3° Le nombre des globules blancs est beaucoup moins considérable.

4° Il y a une émigration très-prononcée de globules blancs à travers les parois des veines et des capillaires dans les tissus et dans les gaînes lymphatiques.

Cet examen microscopique vient expliquer les résultats de la numération des globules du sang qui ont été indiqués plus haut.

[1] *Manuel d'histologie pathologique*, de Cornil et Ranvier, p. 82.
[2] *Virchow's Arch. Bd.*, X., S. 1, 1856.
[3] *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, p. 337-355, 1868.

En effet, le sang étant épaissi et pauvre en liquide, on comprend les chiffres très-élevés du nombre des globules rouges. D'autre part, l'émigration si considérable de globules blancs hors des vaisseaux explique pourquoi on en trouve dans le sang une quantité beaucoup moindre qu'à l'état normal.

Par quel mécanisme le curare provoque-t-il ces modifications du sang et de la circulation? Sont-elles un effet direct de son action sur les parois des petits vaisseaux et des capillaires, ou le résultat de la paralysie des centres vaso-moteurs?

Une expérience simple démontre que le phénomène que nous examinons est dû à la paralysie des vaso-moteurs. On observe la langue d'une grenouille normale tendue sur une plaque de liége et éclairée par transparence, puis on curarise l'animal et on remarque au commencement de l'empoisonnement une forte contraction des petites artères : toute la langue devient pâle et anémique. Cet état dure assez longtemps et fait place à une dilatation secondaire des vaisseaux, qui se remplissent de sang et présentent une circulation vive et régulière ; celle-ci persiste pendant tout le temps de la curarisation de l'animal jusqu'à son réveil. Si l'on curarise au contraire une grenouille dont l'axe cérébro-spinal est complétement détruit et si l'on observe sa circulation, on ne remarque jamais cette première phase de contraction des vaisseaux, et la circulation continue sans aucune modification : donc, la contraction des vaisseaux chez la grenouille normale, au commencement de l'empoisonnement, est due à l'excitation des centres vaso-moteurs par le curare, et la dilatation correspond à la paralysie consécutive de ces mêmes centres vaso-moteurs.

Une deuxième expérience vient encore corroborer mon opinion. Si l'on détruit l'axe cérébro-spinal d'une grenouille et que l'on observe la circulation sanguine dans la langue ou dans le mésentère, on a sous les yeux un tableau identique à celui que présentent les grenouilles curarisées, avec la seule différence que la quantité de sang qui circule dans les vaisseaux chez les premières est moindre, à cause de l'hémorrhagie qui accompagne l'opération de la destruction de l'axe cérébro-spinal.

Si c'est en effet seulement par la paralysie des vaso-moteurs que la curarisation de l'animal provoque une transsudation exagérée du plasma sanguin et une émigration de globules blancs dans les tissus, on doit obtenir le même phénomène chez les grenouilles en détruisant l'axe cérébro-spinal.

En effet, l'expérience confirme parfaitement cette hypothèse.

Pour faire cette expérience, on détruit très-prudemment, afin d'éviter une grande hémorrhagie, l'axe cérébro-spinal d'une grenouille. Après l'opération, on la place sur un linge mouillé dans une chambre assez froide (de 10° à 12° c.). Les jours suivants, on observe identiquement les mêmes phénomènes (accumulation de lymphe dans les sacs lymphatiques de la langue et de l'abdomen) que ceux que nous venons d'étudier chez les grenouilles curarisées.

Ces faits établissent que la quantité exagérée de lymphe et l'émigration des globules blancs chez les grenouilles curarisées sont la suite de la dilatation des petites artères et des capillaires provoquée par la paralysie des centres vaso-moteurs.

La paralysie des centres vaso-moteurs par des doses considérables de curare est un fait connu. Ceux qui ont eu l'occasion d'expérimenter avec cet agent ont certainement remarqué que de fortes doses de curare diminuent la tension artérielle. Mais la relation entre l'abaissement de cette tension et la dilatation des petites artères et des capillaires n'a pas été démontrée suffisamment, et c'est précisément cette relation qui explique les différents phénomènes présentés par les animaux curarisés. Ainsi, M. Paschutin[1], dans son travail sur l'écoulement de la lymphe par le tronc brachial lymphatique, remarquant que cet écoulement est accéléré quand on curarise l'animal, ne trouvait aucune explication à ce phénomène, précisément parce qu'il ignorait l'influence exercée par le curare sur la circulation sanguine dans les capillaires et les petites artères. Je laisse, pour l'instant, cette question pour y revenir plus tard.

[1] Paschutin, *Arbeiten aus der physiolog.* (*Über die Absonderung der Lymphe im Arme des Hundes*). Anstalt zu Leipzig, 1872, S. 197.

Causes de la sortie de la lymphe. — Paralysie musculaire et vaso-motrice.

Après avoir exposé les conditions qui favorisent chez les grenouilles curarisées la formation d'une grande quantité de lymphe, il me reste à montrer pourquoi cette lymphe s'accumule en si grande quantité dans les cavités et sacs lymphatiques, et pourquoi elle ne passe pas de nouveau dans le système sanguin. L'analyse de ce phénomène nous fournira, en même temps, l'explication du fait curieux de la disparition de cette lymphe après le réveil de l'animal.

Les travaux de Lesser[1] et de Paschutin, faits dans le laboratoire de Ludwig, nous ont indiqué l'influence des mouvements actifs ou passifs des membres sur la vitesse de la circulation de la lymphe dans les troncs lymphatiques et dans le canal thoracique. Ces auteurs ont observé sur les chiens deux faits très-importants : 1° la quantité de lymphe qui s'écoule en un temps donné diminue avec la durée de l'expérience; 2° cet écoulement augmente par la production de mouvements dans les membres de l'animal.

De là, il résulte que le repos complet doit contribuer à l'accumulation de la lymphe dans les réservoirs lymphatiques. C'est, en effet, ce qui se produit d'une façon si démonstrative chez les grenouilles curarisées. Le repos complet de tous les muscles du corps ainsi que des cœurs lymphatiques (Bernard, Heidenhain, Eckhard) doit nécessairement arrêter la circulation de la lymphe dans les cavités lymphatiques et y provoquer son accumulation. Nous avons, de plus, observé comment, par son action sur les vaisseaux, le curare augmente la transsudation du plasma sanguin, l'émigration des globules blancs et l'accumulation de lymphe dans les sacs lymphatiques.

A l'approche du réveil complet de l'animal, ces conditions changent : les centres vaso-moteurs récupèrent peu à peu leurs fonctions normales, et à la dilatation paralytique des petites artères et des capillaires succède leur rétrécissement

[1] Lesser, *Eine Methode um grosse Lymphmengen zu gewinnen.* (*Arb. aus der physiol.*). Anst. zu Leipzig, 1872, S. 94.

normal ; par conséquent, il y a une diminution dans la quantité de la lymphe. On voit reparaître peu à peu les mouvements respiratoires, les battements des cœurs lymphatiques, les mouvements réflexes, et, à la fin, les mouvements volontaires : ce sont autant de conditions qui favorisent la circulation de la lymphe dans le corps de l'animal. A l'appui de cette manière de voir, je ferai valoir les observations suivantes : Sur un animal curarisé depuis quelques jours, et ne présentant encore aucun signe de retour des mouvements ni dans les membres, ni dans le tronc, l'examen du sac lymphatique sublingual indiquait déjà une disparition presque complète de la lymphe qu'il avait contenue, tandis que la cavité abdominale en contenait encore une quantité considérable. Dans ces cas, j'ai toujours pu reconnaître l'existence de mouvements respiratoires périodiques à peine visibles et qui pourtant suffisaient à chasser la lymphe du sac lymphatique sublingual dans les vaisseaux sanguins.

Ces contractions périodiques de la langue, qui constituent la partie la plus importante du mécanisme respiratoire, ont donc une influence considérable sur la circulation de la lymphe dans le sac lymphatique sublingual. L'expérience suivante va nous le prouver d'une façon irréfutable : on choisit une grenouille curarisée depuis trois ou quatre jours dont le sac lymphatique sublingual est gorgé de lymphe et forme une boule ; on lui met un électrode d'une bobine d'induction dans la bouche et un autre dans l'anus, et l'on fait passer périodiquement des courants d'une force moyenne ; de cette façon, l'animal reçoit de fortes secousses. Au bout d'une demi-heure, on constate une diminution de la boule lymphatique sublinguale, quelquefois même sa disparition complète.

Ce fait m'a paru si curieux par sa simplicité et son importance, que j'ai voulu l'analyser un peu plus en détail.

Le sac lymphatique sublingual est compris entre la face inférieure des muscles de la langue, d'une part, et la muqueuse de la face inférieure de cet organe, d'autre part. Cette muqueuse forme donc la paroi inférieure du sac lymphatique.

Cette paroi est une mince membrane dans laquelle j'étais curieux de voir s'il ne se trouvait pas d'éléments contractiles. En la traitant par le picrocarminate et la montant dans la

glycérine, j'y ai constaté l'existence de longues fibres musculaires striées se ramifiant dans l'épaisseur de la membrane. Cette disposition nous explique comment cette paroi du sac lymphatique participe activement à l'évacuation de la lymphe.

L'action des muscles de la langue et de la paroi inférieure du sac lymphatique se démontre de la façon suivante :

Si l'on pousse une injection au-dessus de la paroi supérieure de la cavité buccale, dans l'espace lymphatique sous-crânien, on voit le liquide injecté remplir et gonfler le sac lymphatique sublingual de la grenouille, à condition que l'on ait paralysé les muscles par la curarisation. Si l'on fait une injection sur les grenouilles saines, le liquide ne parvient pas à dilater les parois du sac et à le gonfler. La résistance qu'opposent les muscles de la langue et de la paroi inférieure du sac suffit pour faire refluer le liquide par la piqûre.

Si après cette analyse détaillée des phénomènes qui font l'objet de cette étude, nous jetons un coup d'œil sur toute la série des observations présentées, nous y verrons un fait fondamental qui les explique toutes et en fait un ensemble parfait.

Le système nerveux, par le jeu des fibres vaso-motrices et simplement motrices, a le pouvoir de modifier la composition du sang, de la lymphe et des liquides qui baignent immédiatement les tissus. En effet l'inactivité de ces fibres a pour résultat final :

1° L'accumulation de la lymphe et des globules blancs émigrés dans les espaces lymphatiques des tissus, dans les sacs lymphatiques et dans les cavités séreuses ;

2° La concentration du sang et l'altération de la circulation.

Lorsque le système nerveux reprend son activité normale, on voit, au contraire, tout rentrer dans l'ordre.

Rapport des faits observés avec les théories actuelles sur la production de la lymphe et sur l'inflammation.

Je n'insisterai pas sur l'importance que ces phénomènes présentent au point de vue de la physiologie et de la pathologie des fonctions de nutrition. Tout le monde saisira cette importance, en songeant aux rapports intimes qui unissent la

circulation du sang et de la lymphe aux phénomènes d'assimilation et de désassimilation de nos tissus. Je passerai directement à l'étude critique des différentes théories qui ont cours dans la science au sujet de la formation de la lymphe et de l'inflammation.

Depuis longtemps on regarde la lymphe comme un liquide dont la quantité et les propriétés chimiques sont en rapport intime avec les propriétés chimiques du sang et les conditions de la circulation sanguine. Cette manière de voir est basée sur de nombreuses expériences qui démontrent toutes que plus le sang est dilué et plus la pression sanguine est grande, plus la production de lymphe est considérable; au contraire, plus le sang est concentré et moins la tension est forte, moins il y a de lymphe. Je me bornerai à rappeler ici l'expérience classique de Tomsa sur les vaisseaux du plexus pampiniforme: en plaçant une ligature sur les veines de ce plexus, il voyait toujours augmenter l'écoulement de la lymphe par le vaisseau lymphatique correspondant.

Ces idées sur les rapports des systèmes sanguin et lymphatique sont depuis longtemps admises dans le monde scientifique. Cependant, dans ces dernières années, dans le laboratoire de Ludwig, on a fait sur la formation de la lymphe quelques travaux qui les remettent en question.

Le principal de ces travaux est celui de Paschutin[1]. Il a démontré : 1° que la sécrétion de la lymphe du tronc brachial ne dépend pas de la pression sanguine. En effet, ni la section des nerfs correspondants, ni leur excitation, ni celle des autres troncs nerveux n'amènent aucun changement dans l'écoulement de la lymphe. Cependant, dans le premier cas il y a une diminution, dans le deuxième une augmentation de la tension artérielle; 2° que le curare provoque une augmentation très-manifeste de la quantité de lymphe qui s'écoule du tronc lymphatique brachial, et que cette lymphe est très-riche en matières solides; 3° que l'écoulement de la lymphe est favorisé aussi par la chaleur et par les mouvements des membres; mais, dans ce cas-là, la lymphe est, au contraire, très-pauvre en matières solides. De ces faits, l'auteur conclut

[1] *Loc. cit.*

que la quantité de la lymphe ne dépend pas de la différence de tension entre le système sanguin et le système lymphatique, mais de processus spéciaux se passant dans le système lymphatique.

Les faits que j'ai constatés sur les grenouilles curarisées pendant quelques jours sont tout à fait en harmonie avec ceux qui ont été découverts par Lesser, Paschutin, Hammarsten, Genersich et Emminghaus, dans leurs recherches sur la sécrétion de la lymphe.

1° Ainsi, d'après Paschutin, le curare provoque une augmentation de la sécrétion lymphatique ; et Lesser[1] conseille de curariser les animaux pour recueillir de grandes quantités de lymphe. Mes observations démontrent que la curarisation des grenouilles provoque une formation exagérée de lymphe, qui remplit presque toutes les cavités lymphatiques de l'animal.

2° Ces auteurs, ainsi que Genersich, démontrent toute l'importance des mouvements musculaires passifs ou actifs pour l'écoulement régulier de la lymphe des grands troncs lymphatiques. Sur mes grenouilles curarisées, on voit qu'avec le reveil de l'animal, c'est-à-dire avec le retour des mouvements, les sacs lymphatiques se vident très-vite, c'est-à-dire que la lymphe est chassée de ces sacs pour rentrer dans le système sanguin.

3° Paschutin montre que la lymphe des chiens curarisés est riche en matières solides. La lymphe de mes grenouilles curarisées ne l'est pas moins ; elle contient un nombre de globules blancs très-considérable, et hors du corps de l'animal elle se coagule presque immédiatement.

4° Lesser trouve que le sang des animaux qui ont subi de grandes pertes de lymphe possède des propriétés colorantes plus fortes que celui des chiens normaux. De même, chez les grenouilles curarisées, vers le deuxième ou le quatrième jour de leur état paralytique, le sang est beaucoup plus riche en globules rouges qu'à l'état normal, par suite de sa concentration.

[1] *Loc. cit.*

5° Hammarsten[1] a démontré que le sang des chiens ayant subi de grandes pertes de lymphe contenait une plus grande quantité d'oxygène fixe (jusqu'à 24 0/0 de plus). Cela est d'accord tout à fait avec mes observations sur l'augmentation du nombre des globules rouges dans le sang des grenouilles curarisées. En effet, plus il y a de globules rouges dans le même volume de sang, plus il peut fixer d'oxygène. Les deux derniers faits que j'ai cités démontrent que l'accumulation de la lymphe dans les grandes cavités lymphatiques de la grenouille et les grandes pertes de lymphe par les gros troncs lymphatiques chez les chiens ont les mêmes effets sur les qualités du sang.

De ces considérations, je peux tirer la conclusion suivante : les grenouilles curarisées présentent les mêmes modifications de la quantité et de la qualité de la lymphe et du sang que les chiens curarisés. Comme nous avons prouvé que l'augmentation de la quantité de la lymphe chez les grenouilles curarisées est le résultat direct de la dilatation des petites artères et des capillaires, et de l'élévation consécutive de la tension sanguine, il est très-naturel d'appliquer la même explication aux phénomènes analogues chez les chiens curarisés. Nous ne pouvons, en effet, admettre la manière de voir de Paschutin. Pour lui, l'action du curare sur la sécrétion de la lymphe est quelque chose de particulier, d'indépendant des conditions physiques de la circulation du sang. A l'appui de ce point de vue. il expose des expériences dans lesquelles l'augmentation très-manifeste de la pression du sang dans le système artériel à la suite de l'excitation des vaso-moteurs aurait été sans aucune influence sur la quantité de la lymphe sécrétée ; la paralysie des vaso-moteurs aurait donné le même résultat négatif. J'ai démontré plus haut que l'influence accélératrice du curare sur la formation de la lymphe n'a rien de spécifique ; le même phénomène est produit par la destruction complète du système nerveux central. La dilatation du système capillaire et des petites artères dans tout le corps à la suite de la paralysie des vaso-moteurs s'accompagne évi-

[1] Hammarsten. Ueber die Gase der Hundelymphe. (*Arbeiten der physiol.*, Anstalt zu Leipzig, 1872).

demment d'un abaissement de la tension sanguine dans les gros troncs artériels. Cet abaissement est amené par la diminution considérable des résistances que le sang éprouve dans le système des capillaires et des petits vaisseaux. D'autre part, si l'on augmente la tension sanguine dans le système des grands troncs artériels par l'excitation réflexe des vaso-moteurs, on provoque les conditions les plus défavorables pour l'accumulation de la lymphe, puisque dans ce cas toutes les petites artères et les capillaires sont contractés et la tension sanguine dans ce système de vaisseaux est beaucoup diminuée.

Dans la première de ses conclusions (sécrétion de lymphe non influencée par l'augmentation de la pression sanguine dans le système de gros troncs artériels) on comprend facilement que l'erreur de Paschutin vient de ce qu'il considère seulement l'état de la pression sanguine dans le système de gros troncs artériels en perdant de vue ce qui se passe dans le système des petites artères et des capillaires.

Quant à sa seconde conclusion (sécrétion de la lymphe non influencée par la paralysie des vaso-moteurs), je ne puis me l'expliquer qu'en admettant que chez le chien la paralysie des vaso-moteurs ne produit des effets appréciables, par les moyens d'observation dont disposait l'expérimentateur, qu'au bout d'un certain temps. La durée des observations de Paschutin n'aura pas été suffisante, ou les conditions artificielles dans lesquelles il plaçait l'animal sur lequel il expérimentait auront été défavorables et auront empêché le résultat de se produire.

Les expériences de Ranvier[1], qui ont été répétées par Emminghaus[2], ont d'ailleurs démontré que l'on amenait une sécrétion très-considérable de lymphe dans le membre inférieur du chien, en faisant la section du nerf sciatique et la ligature de la veine cave inférieure ou de la veine crurale. Ce fait est évidemment opposé à la manière de voir de Paschutin, tandis qu'il répond parfaitement à la mienne; ici, en effet, il y a un obstacle mécanique à la circulation dans les

[1] *Comptes rendus des séances de l'Acad. des sciences*, 20 décembre 1869.

[2] Abhængigkeit der Lymphabsonderung vom Blutstrom (*Arbeiten aus der physiol.*, Anstalt zu Leipzig, 1874).

veines et en même temps une paralysie des vaso-moteurs, par conséquent une dilatation d'autant plus considérable des capillaires et des petits vaisseaux.

Les résultats obtenus par Lesser, Hammarsten, Genersich, sont tout à fait en harmonie avec ceux que j'ai exposés dans ce travail.

Parmi les faits que je viens de démontrer dans cette étude, il y en a un qui a une importance toute particulière au point de vue de la théorie actuelle de l'inflammation, c'est l'émigration en grande masse des globules blancs hors des vaisseaux sanguins dans les tissus et les cavités lymphatiques et leur retour dans le système sanguin. Arrêtons-nous un instant à ce phénomène, et voyons comment nous arriverons à une explication convenable. Nous avons vu quelle influence exerce le curare sur l'état des vaisseaux sanguins et de la circulation : en dilatant le système des capillaires et des petits vaisseaux, en donnant au courant sanguin une régularité et une lenteur inusitées, il permet aux globules blancs de s'accoler en grand nombre aux parois de ces vaisseaux. Ces derniers, dilatés par l'augmentation de la pression sanguine, présentent des parois plus minces, peut-être des stomates agrandies, en tout cas des conditions plus favorables au passage de ces globules blancs. Les globules blancs deviennent donc en plus grand nombre cellules migratrices et plus tard corpuscules de lymphe.

Depuis les recherches de Cohnheim [1], on sait quel rôle important joue l'émigration des globules blancs dans l'inflammation. Cet observateur regarde cette émigration comme un résultat direct de la lésion des parois vasculaires, et voit dans les globules émigrés la source exclusive du pus qui se produit dans les inflammations locales.

En premier lieu, est-il nécessaire d'admettre une altération pathologique des parois vasculaires comme cause initiale de l'émigration des globules blancs ? Ne vaut-il pas mieux comparer ce fait à celui qui se produit dans la curarisation, et considérer ici aussi la migration des globules comme une

[1] a) Entzündung u. Eiterung (*Arch. f. pathol. Anat.*, t. XL, p. 1, 1867).
b) *Neue Untersuchungen über die Entzündung*, Berlin, 1873.

exagération du phénomène normal, amenée par les conditions nouvelles de la circulation? Dans le tissu enflammé on trouve en effet les capillaires et les petits vaisseaux dilatés, la circulation ralentie et, comme conséquence, l'accolement des globules blancs aux parois de ces vaisseaux. Du reste, Cohnheim lui-même n'a jamais pu démontrer la nature de l'altération des parois vasculaires qui amenait l'émigration. Quelle est donc ici, dans les tissus enflammés, la cause première de la dilatation des petits vaisseaux et des capillaires? Est-ce la paralysie réflexe des vaso-moteurs ou l'altération locale des parois vasculaires indépendante du système nerveux, comme le veut Cohnheim? Je crois que la question n'est pas encore du tout décidée. L'expérience d'ailleurs si élégante de Cohnheim sur l'inflammation de l'oreille du lapin dans laquelle cet organe n'était relié au reste du corps que par une artère et une veine, et où toutes les altérations de la circulation qui accompagnent l'inflammation se manifestèrent de la façon ordinaire, cette expérience, dis-je, ne suffit pas pour démontrer que l'altération de la circulation ne dépend pas du système nerveux ; il reste toujours une objection très-naturelle, c'est que les troncs des artères et des veines sont ordinairement accompagnés de nerfs qui sont très-difficiles à isoler. D'ailleurs, même si dans les foyers enflammés la dilatation des petits vaisseaux et des capillaires n'était que la suite directe d'altérations pathologiques de leurs parois, il n'y aurait aucune raison d'attribuer l'émigration à ces altérations et non à la dilatation des vaisseaux qui en est la première conséquence.

Je passe à présent à l'analyse du deuxième point de la théorie de l'inflammation : l'émigration des globules blancs est-elle la seule source de la formation du pus? Sur ce point, comme on le sait, les auteurs ne sont pas d'accord. D'après Cohnheim, toute la masse du pus qui se forme dans les inflammations a sa source uniquement dans l'émigration des globules blancs du sang.

Virchow[1] admet que le pus est le produit de deux facteurs:

[1] Rud. Virchow, *Die Cellularpathologie*, Berlin, p. 532. Eiterige Granulation aus dem Unterhautgewebe des Kaninchens in dem Umfange eines Ligaturfadens.

l'émigration des globules blancs et la multiplication des éléments du tissu conjonctif.

Cornil et Ranvier[1], se basant sur une étude expérimentale de l'inflammation des membranes séreuses, attribuent un rôle actif à l'émigration des globules blancs et à la multiplication des cellules endothéliales. Pour être court, je ne parlerai pas ici d'une foule d'autres observateurs qui se rangent par leur opinion dans l'une ou l'autre de ces deux catégories.

Je veux ici, profitant de quelques observations, aborder aussi cette question.

D'après la théorie de Cohnheim, quelle idée doit-on se faire de l'état d'une grenouille curarisée ? Chez elle nous trouvons les tissus, les espaces et les sacs lymphatiques remplis de globules blancs émigrés, donc envahis, baignés par *du pus*. Et cependant cet état de suppuration générale disparaît très-rapidement au bout de quelques jours sans laisser la moindre trace. Il est bien évident qu'il ne peut être question d'inflammation ni de suppuration dans ce cas, et, par conséquent, il faut conclure que l'émigration des globules blancs n'est pas le caractère essentiel de l'inflammation.

De plus, si le pus se forme exclusivement aux dépens des globules blancs émigrés sans intervention d'un autre processus, on doit s'attendre à ce que les fortes suppurations s'accompagnent d'une diminution très-manifeste du nombre des globules blancs dans le sang, analogue à la diminution produite chez la grenouille à la suite de la curarisation. En est-il ainsi chez les animaux qui ont des inflammations locales considérables? Je ne connais pas de travaux systématiques faits dans cette direction. Malassez[2] a appliqué sa nouvelle méthode de numération à l'examen du sang chez des hommes qui avaient des foyers de suppurations. Il a toujours trouvé une augmentation du nombre des globules blancs dans le cas de suppurations en un point quelconque de l'économie; cette leucémie apparaissait quand le pus se produisait, diminuait et disparaissait quand celui-ci était évacué. Malassez l'a nommée *leucocythie de suppuration*. En me

[1] Cornil et Ranvier, *Manuel d'histologie pathologique*.

[2] Recherches sur le nombre des globules blancs du sang dans quelques cas de suppuration, par Malassez (*Bulletins de la Société anatomique*, 1873).

fondant sur ces expériences, j'ai entrepris les mêmes recherches sur des chiens, et je suis arrivé aux mêmes résultats. Je me réserve de présenter dans un autre travail les chiffres que j'ai obtenus.

J'ai voulu savoir si la suppuration chez les grenouilles normales provoquait les mêmes phénomènes que chez l'homme et le chien. Dans ce but, j'ai provoqué l'inflammation du mésentère, en le faisant sortir de l'abdomen et en l'étalant sur un cercle de liége pendant quelques heures, et quelquefois je l'irritais même avec une solution de sel marin à 10 0/0. Quand l'émigration s'était déjà manifestée à un très-fort degré, je remettais le mésentère à sa place, je recousais la plaie et je laissais la grenouille dans cette situation pendant trois ou quatre jours,. A la fin je faisais la numération des globules blancs et rouges du sang et je trouvais toujours une augmentation plus ou moins considérable du nombre des globules blancs. Le nombre des globules rouges restait à peu près dans les limites des chiffres normaux.

Comme exemple, je citerai ici trois de ces numérations, que j'ai faites en assez grand nombre :

	Globules blancs.	Globules rouges.
1re *Exp.*	12290	156083
2e —	11670	98320
3e —	12440	115372

En comparant ces chiffres avec ceux que nous avons donnés plus haut pour les grenouilles normales, nous voyons une différence faible, mais constante, dans le sens de l'accroissement du nombre des globules blancs dans le sang des grenouilles qui présentaient de l'inflammation.

On voit ainsi que le phénomène est le même chez la grenouille que chez le chien et chez l'homme.

Si nous comparons maintenant deux grenouilles, dont l'une est curarisée pendant quelques jours et dont l'autre a un foyer de suppuration inflammatoire, nous trouvons chez les deux une émigration considérable de globules blancs dans les tissus. Si ces deux modes d'émigration étaient identiques, ils devraient retentir de la même façon sur le nombre des globules blancs dans le sang de l'animal ; et pourtant les faits démontrent le contraire : chez la grenouille curarisée, il y a dimi-

nution du nombre des globules blancs; chez la grenouille qui a de l'inflammation, il y a augmentation du nombre de ces éléments.

Ce fait nous porte à croire que dans l'inflammation le pus ne provient pas seulement de l'émigration des globules blancs du sang, mais que dans sa formation doivent intervenir encore d'autres facteurs. Nous en venons donc à admettre la manière de voir de Virchow et de Cornil et Ranvier. Il faut cependant ajouter que l'augmentation du nombre des globules blancs dans le sang doit être attribuée à la rentrée d'une partie des éléments du pus à l'intérieur des vaisseaux sanguins, phénomène comparable à ce qui se passe chez les grenouilles curarisées, au moment de leur réveil.

Les partisans des idées de Cohnheim pourraient objecter que, tout en provoquant l'émigration des globules blancs, l'inflammation amène aussi une suractivité des organes élaborateurs de ces globules. C'est là une simple hypothèse dont il reste à trouver les preuves.

Il est encore possible que le pus se forme par la multiplication des globules blancs émigrés. Cette idée paraît au premier abord bien audacieuse, puisqu'elle prend pour base un fait qui n'est pas encore admis dans la science. M. Ranvier m'a montré sur le sang de l'axolotl et de la grenouille le processus de la multiplication des noyaux des globules blancs à l'état vivant; d'après ces observations, les noyaux se multiplient par bourgeonnement, et chacun des noyaux, s'entourant d'une partie du protoplasma de la cellule, vient former un nouveau globule blanc.

Je profite, avec la permission de M. Ranvier, de cette découverte, qui n'est pas encore publiée[1], pour en faire une application à la théorie de la formation du pus. Du moment que les globules blancs se multiplient de cette façon sur la lame de verre, ils peuvent, à plus forte raison, le faire dans les tissus à l'état de cellules migratices. C'est une nouvelle origine des éléments du pus.

En résumé, on voit que le pus ne peut pas être considéré comme le produit d'une simple émigration. Dans sa formation, il faut absolument admettre la participation active des élé-

[1] Voir *Archives de physiologie*, 1875, p. 1.

ments du tissu conjonctif et des globules blancs émigrés, puisque tous peuvent se multiplier.

Je crois avoir montré dans ce travail que, sous l'influence du curare, la lymphe et les globules blancs sortent des vaisseaux et vont remplir et gonfler les sacs lymphatiques, en particulier le sac lymphatique sublingual que je me suis attaché à décrire.

Cette lymphe rentre dans le système circulatoire au moment où cesse la paralysie causée par le curare.

L'issue de la lymphe hors des vaisseaux est due :

1° A l'augmentation de la pression sanguine ;

2° Au repos absolu des muscles et au repos des cœurs lymphatiques.

Les courants électriques font rentrer la lymphe dans la circulation pendant la curarisation de l'animal.

J'ai constaté l'harmonie de ces faits avec ceux qui ont été observés par Lesser, Genersich, Paschutin, etc.

Enfin, à l'aide des faits que j'ai observés, j'ai discuté la théorie de Cohnheim sur l'inflammation, et je crois avoir démontré que cette théorie n'est pas exacte ou du moins trop exclusive.

Pour me rendre compte d'une façon plus complète de l'action du curare, j'ai étudié la manière dont cette substance est éliminée de l'organisme.

Pour constater la présence du curare dans les liquides organiques, je me suis servi d'une méthode fondée sur la propriété qu'ont ces liquides d'empoisonner d'autres animaux de la même espèce, quand ils sont injectés dans le sang ou sous la peau. En employant ce procédé, j'ai pu reconnaître les faits suivants :

1° Le sang pris directement dans le cœur de grosses grenouilles empoisonnées par des doses de 0,005 grammes jusqu'à 0,04 grammes de curare, injecté dans le sac du dos de petites grenouilles normales, n'a jamais amené aucun des phénomènes ordinaires de la curarisation. Ces résultats négatifs, le sang les donnait toujours, qu'il fût pris immédiatement après l'empoisonnement ou pendant toute la durée de ce processus. Quelquefois, pourtant, au commencement de la paralysie, le

sang de l'animal, injecté dans de très-petites grenouilles, provoquait un affaiblissement léger et passager des mouvements.

2° 2 à 6 centimètres cubes de lymphe recueillis dans les sacs lymphatiques de grenouilles curarisées et injectés sous la peau de grenouilles normales, ne donnaient aucun symptôme d'empoisonnement.

3° La bile des grenouilles curarisées injectée de la même façon a le même résultat négatif.

4° L'urine, au contraire, comme Bidder[1] l'a déjà démontré, est très-active, dès le début de la curarisation comme pendant toute la durée de la paralysie; elle empoisonne rapidement les animaux chez lesquels on l'injecte.

Après le réveil de l'animal elle a perdu toute son activité curarisante. Cet effet ne provient pas seulement de l'excrétion de l'urine empoisonnée et de son remplacement par une nouvelle urine normale, car chez des grenouilles dont le cloaque était fermé par une ligature, l'urine ainsi accumulée n'avait pas non plus de propriétés vénéneuses après le réveil de l'animal. Ainsi donc, *le curare se détruit* dans la vessie de l'animal.

De tous ces faits, nous avons le droit de déduire que le curare pénètre peu à peu dans la lymphe et le sang, ne s'y trouve qu'en très-petites quantités et ne s'y accumule jamais, parce qu'il est éliminé par les reins au fur et à mesure de son absorption. Enfin l'urine doit être considérée comme détruisant le curare au bout d'un temps plus ou moins long.

Cette analyse de la circulation du curare dans l'organisme de la grenouille nous montre qu'il est impossible d'expliquer la disparition des globules blancs du sang de l'animal par l'action destructive du curare sur ces éléments. En effet, comme nous venons de le démontrer, la quantité du curare qui se trouve dans le système sanguin à un moment donné est tellement petite, que l'action destructive d'une solution si diluée sur les globules blancs est difficile à admettre. Du reste, l'appauvrissement du sang en globules blancs l'explique suffisamment par l'émigration des globules blancs dans les tissus et les cavités lymphatiques, comme nous l'avons démontré.

[1] *Loc. cit.*